

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

2 338 271

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 77 01079

(54) Dérivés du phtalane, procédé pour leur préparation, et compositions pharmaceutiques contenant de tels dérivés.

(51) Classification Internationale (Int. Cl.²). C 07 D 307/87; A 61 K 31/34.

(22) Date de dépôt 14 janvier 1977, à 15 h 25 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 14 janvier 1976, n. 1.486/1976 au nom de la demanderesse.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 32 du 12-8-1977.

(71) Déposant : Société dite : KEFALAS A/S, résidant au Danemark.

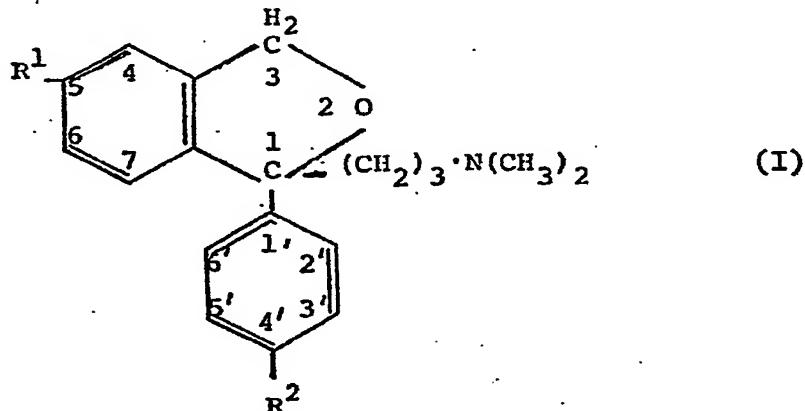
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud.

L'invention, due à Klaus Peter BØGESØ et Anders Stausbøll TOFT, concerne des dérivés de phtalane représentables par la formule générale suivante :

5



10

15 dans laquelle R¹ et R² représentent chacun de l'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical cyano ou un radical R-CO- où R est un radical alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement ; aussi bien que des sels d'addition de tels dérivés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

20

La portée de la présente invention englobe des phtalanes possédant la formule (I), un procédé pour leur préparation, et des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un tel composé comme ingrédient actif et utilisables pour atténuer, supprimer ou inhiber les manifestations de certaines anomalies physiologico-psychologiques de certains animaux, y compris des êtres humains. D'autres buts et avantages de l'invention apparaîtront aux spécialistes ou seront expressément mentionnés au cours de la description suivante.

Depuis de nombreuses années, des dépressions ou états dépressifs ont été considérés comme étant en relation avec une décroissance de l'activité de processus adrénériques centraux, et il a été suggéré que l'activité antidépressive de médicaments du type imipramine pouvait résulter d'une inhibition d'une reprise de noradrénaline. Par conséquent, des spécialistes se sont tout particulièrement efforcés de trouver des médicaments capables de potentialiser la noradrénaline en empêchant sa reprise. Parmi des phtalanes décrits dans le brevet US n° 3 467 675, on a constaté que le composé le plus puissant, exerçant un effet de potentialisation de la noradrénaline, est un phtalane

comportant des radicaux méthyle en position 3 de la structure cyclique, ne comportant aucun substituant dans le noyau phényle, comportant un noyau phényle non substitué en position 1, et comportant un radical monométhylaminopropyle fixé en position 1.

5 En fait, seuls des composés comportant deux radicaux méthyle en position 3 se sont révélés comme possédant une très forte activité potentialisatrice de la noradrénaline (P.V. Petersen et al, Acta pharmacol. et toxicol. 1966, vol. 24, page 121).

Sur la base de récents progrès en matière de pharmacologie et de biochimie d'antidépressifs et de dépressions, Carlsson et al. ["Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- α -ethyl-meta-tyramine" (Effet de médicaments antidépressifs sur la diminution des accumulations de 5-hydroxytryptamine, à l'intérieur des neurones du cerveau, provoquée par la 4-méthyl- α -éthyl-méta-tyramine) : Europ. J. Pharmacol. 1969, 5, 357-366] ont suggéré qu'un blocage de la reprise de 5-hydroxytryptamine est impliqué dans l'action d'amélioration de l'humeur ou des états d'âme exercée par des antidépressifs tricycliques, cependant 10 qu'un blocage de la reprise de noradrénaline favorise la reprise d'activité chez des patients victimes de dépressions. Lapin et Oxenkrug ["Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect" (Intensification des processus sérotoninergiques centraux en tant que cause déterminante possible de l'effet thymoleptique) : Lancet 1969, 1, 132-136] ont suggéré que l'effet d'amélioration de 15 l'humeur ou des états d'âme exercé par des inhibiteurs de monoamineoxydase et de la thérapie par électroconvulsion (ou électro-choc) est en relation avec une intensification des processus 20 sérotoninergiques dans le cerveau.

25

D'une manière tout à fait inattendue, on a découvert, au cours des recherches ayant abouti à la mise au point de la présente invention, que les phtalanes possédant la formule (I) aussi bien que leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables exercent de puissants effets potentialisateurs sur le tryptophane et le 5-hydroxytryptophane comme le prouvent des essais *in vivo* dignes de confiance effectués sur des animaux d'expériences, et aussi des essais *in vitro*. En même temps, les composés en question n'exercent pratiquement pas 30 d'effets potentialisateurs sur la noradrénaline ni sur l'adré-

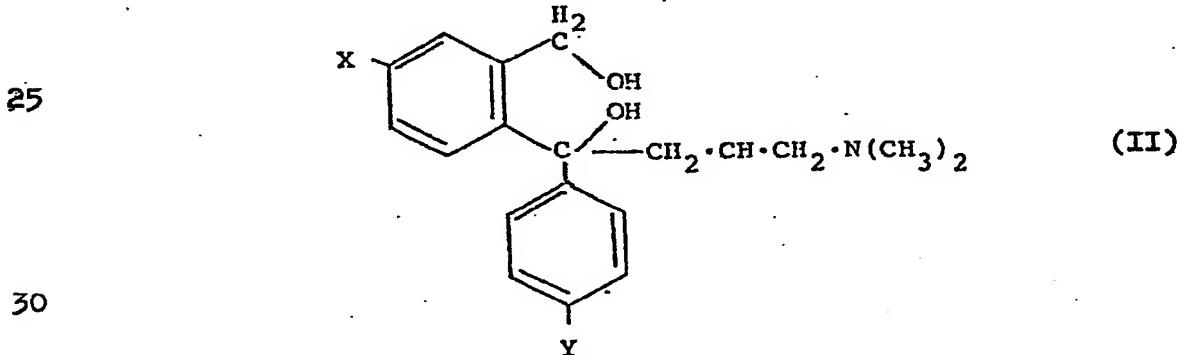
naline.

Les composés possédant la formule (I) dans laquelle au moins un des substituants R¹ et R² est un radical cyano ou un radical R-CO- sont des composés nouveaux, tandis que les autres composés 5 ont été revendiqués d'une façon générale dans le brevet US n° 3 467 675 susmentionné bien qu'ils n'aient été antérieurement ni préparés ni suggérés.

Les composés possédant la formule (I) et leurs sels d'addition avec acides non toxiques peuvent être administrés aussi 10 bien par voie orale que par voie parentérale, par exemple sous la forme de tablettes, comprimés, capsules, poudres, sirops ou solutions injectables.

Les modes opératoires pour la préparation des phtalanes représentables par la formule (I) peuvent être les méthodes 15 bien connues des spécialistes et servant à préparer des phtalanes similaires, méthodes telles que celles décrites dans le susdit brevet US n° 3 467 675 ou toute autre méthode équivalente susceptible de venir facilement à l'esprit d'un spécialiste.

Selon l'invention, un procédé pour la préparation de composés possédant la formule (I) consiste essentiellement à effectuer la réaction d'un composé possédant la formule (II) suivante:



dans laquelle X et Y représentent chacun un halogène ou un radical trifluorométhyle, avec un agent déshydratant, et à isoler 35 le composé, possédant la formule (I), formé par la réaction, sous forme de l'amine libre ou d'un sel d'addition avec un acide, d'une manière classique ; et, dans le cas où X et/ou Y représentent du brome, si on le désire, à faire réagir le composé possédant la formule (I) avec du cyanure cuivreux dans un solvant 40 organique, puis à isoler, en opérant d'une manière classique,

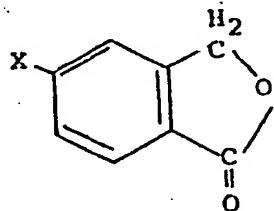
le composé possédant la formule (I) dans laquelle R¹ et/ou R² représentent chacun un radical cyano, ledit composé se présentant soit sous la forme amine libre, soit sous la forme d'un sel d'addition avec un acide.

5 La déshydratation selon l'invention est réalisable en utilisant des agents dont on se sert habituellement pour effectuer des déshydratations, et tels par exemple que de l'acide chlorhydrique concentré, éventuellement mélangé avec de l'acide acétique glacial, un acide phosphorique, un halogénure d'hydrogène, 10 par exemple du chlorure d'hydrogène, dans un solvant organique inert tel que chloroforme, benzène, toluène ou analogues. Il est préférable d'utiliser comme agents déshydratants des substances possédant un caractère acide faible à modérément fort, et 15 d'éviter l'utilisation d'agents déshydratants très fortement acides tels que l'acide sulfurique concentré car, autrement, la déshydratation des composés possédant la formule (II) peut conduire à l'obtention de dérivés indésirés comme cela se trouve décrit dans le brevet GB n° 939 856.

20 Les sels d'addition, avec des acides, des composés possédant la formule (I) sont de préférence des sels d'acides non toxiques, pharmacologiquement acceptables, tels que des acides minéraux (par exemple : acide chlorhydrique, acide bromhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique, et analogues) et des acides organiques (par exemple : acide acétique, acide tartrique, 25 acide maléique, acide citrique, acide oxalique, acide benzoïque, acide méthanesulfonique, acide embonique, et analogues).

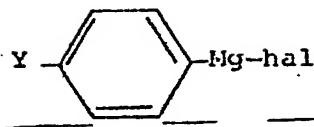
On peut convenablement préparer les composés possédant la formule (II), qui servent de matière première, en faisant réagir un composé possédant la formule suivante :

30



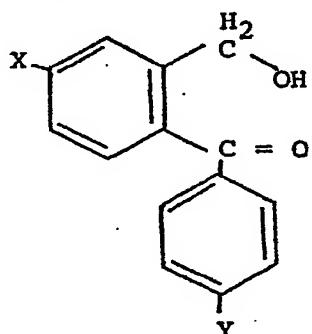
35

dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, avec un composé de Grignard représentable par la formule suivante :



- 5 dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, hal est halogène, et en hydrolysant le mélange réactionnel avec une solution à caractère acide, puis en isolant le composé résultant représentable par la formule générale suivante :

10



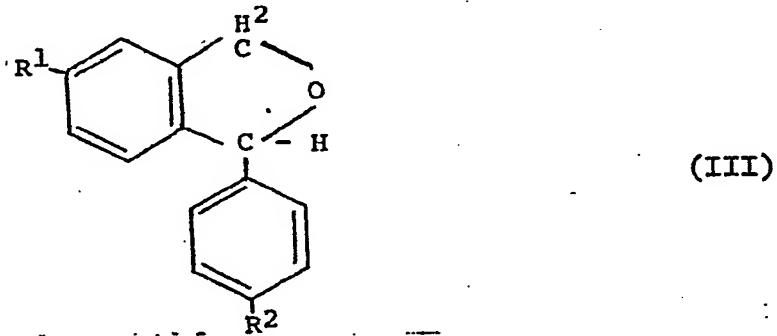
15

et en faisant réagir ce composé avec un halogénure de N,N-di-

20 méthyl-propyl-magnésium dans un éther tel que de l'éther diéthylique ou du tétrahydrofurane, puis en isolant le composé dihydroxylé résultant, possédant la formule (II).

On peut aussi préparer les composés possédant la formule (I) en faisant réagir un composé représentable par la formule 25 générale (III) suivante :

30



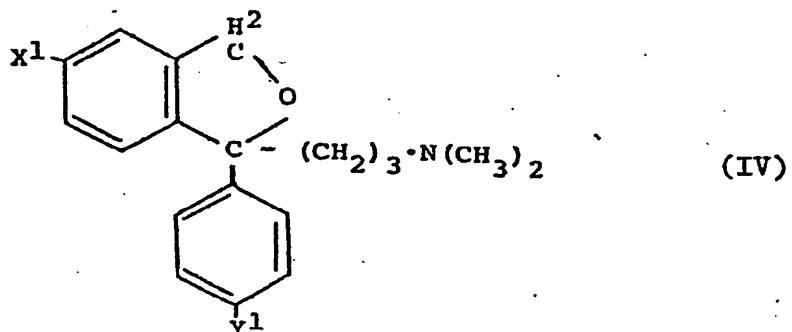
35 dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus, avec un halogénure de 3-diméthylaminopropyle, en présence d'un agent de condensation tel qu'un amidure de métal alcalin, par exemple amidure de sodium ou amidure de potassium, du butyllithium, du phényllithium ou analogues, et en isolant le composé obtenu,

possédant la formule (I), soit sous forme de l'amine libre, soit sous la forme d'un sel d'addition avec un acide non toxique.

On effectue de préférence la réaction en présence d'un solvant organique inerte.

Quand on désire obtenir des composés possédant la formule (I) dans laquelle R¹ et R² sont R-CO-, il s'est révélé avantageux, conformément à l'invention et dans quelques cas, de préparer de tels composés en faisant réagir un composé représentable par la formule (IV) suivante :

10



15

dans laquelle X¹ et Y¹ représentent chacun un halogène, un radical trifluorométhyle ou un radical cyano, au moins un des substituants X¹ et Y¹ étant un radical cyano, avec un halogénure d'alcoyl-magnésium possédant la formule R-Mg-hal, dans lequel le R est tel que défini ci-dessus, en hydrolysant le complexe de magnésium formé par la réaction, et en isolant, d'une manière classique, le composé résultant, possédant la formule (I), soit sous la forme amine libre, soit sous la forme d'un sel d'addition avec un acide.

On effectue la réaction de Grignard d'une manière classique, dans un solvant organique inerte tel que de l'éther diéthylique ou du tétrahydrofurane.

Ci-après sont donnés différents exemples, bien entendu non limitatifs, destinés à illustrer les modalités de mise en œuvre de l'invention.

EXEMPLE 1.

1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-bromophthalane et son oxalate.

On prépare, en opérant de la manière suivante, la matière première, qui est le [4-bromo-2-(hydroxyméthyl)phényle]-4-(4-chlorophényl)-(3-diméthylaminopropyl)méthanol :

Une solution de réactif de Grignard préparée à partir de 220 g (1,15 mole) de p-chlorobromobenzène et 29 g de tournures de magnésium (1,2 mole) dans 1500 ml d'éther sec est ajoutée goutte à goutte, au cours d'une période d'une durée d'une heure, 5 à une suspension de 213 g (1 mole) de 5-bromophthalide dans 1500 ml de tétrahydrofurane sec. On ne permet pas à la température de s'elever au-dessus de 10°C. Après que l'addition est complètement terminée, on agite le mélange réactionnel pendant trois heures à la température ambiante ordinaire. On verse ensuite 10 le mélange dans 2 litres d'un mélange d'eau et de glace et on ajoute 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On sépare la phase éthérée et on extrait la phase eau-tétrahydrofurane une fois avec 500 ml d'éther. On lave la phase éthérée avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on filtre, on évapore le filtrat sous vide, et on obtient ainsi 320 g de 2-hydroxyméthyl-4-bromo-4'-chloro-benzophénone sous la forme d'une huile jaune à laquelle on ne fait subir aucune purification ultérieure, mais que l'on utilise directement au cours de l'opération élémentaire suivante.

20 On dissout les 320 g d'huile dans 200 ml de tétrahydrofurane sec et on ajoute la solution goutte à goutte à un grand excès d'une solution tétrahydrofuranique de chlorure de N,N-diméthylaminopropyl-magnésium sous reflux modéré. Après la fin de l'addition, on chauffe le mélange à reflux pendant une nuit. 25 On verse ensuite le mélange réactionnel dans cinq litres d'un mélange d'eau et de glace et on ajoute 200 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On extrait le mélange avec, au total, 2500 ml d'éther. On extrait ensuite la phase éthérée avec de l'acide acétique aqueux à 20% jusqu'à réaction 30 acide, après quoi on alcalinise la solution, dans de l'acide acétique, avec une solution 10 N d'hydroxyde de sodium. Après refroidissement, on extrait l'huile, qui s'est séparée, deux fois avec 500 ml d'éther. On réunit les extraits éthérés, on les sèche sur carbonate de potassium anhydre, puis on les traite 35 par du charbon actif et on les évapore sous vide. L'huile restante est constituée par du [4-bromo-2-(hydroxyméthyl)phényl]-(4-chlorophénol)-(3-diméthylaminopropyl)méthanol quelque peu impur, mais que l'on utilise tel quel, sans purification ultérieure, pour l'opération élémentaire suivante. Rendement: 219 g. 40 On chauffe 218 g de l'huile, provenant de l'opération élé-

mentaire précédente, pendant trois heures sur un bain-marie à vapeur avec 1800 ml d'acide phosphorique aqueux à 60% tout en agitant vigoureusement. On neutralise ensuite le mélange réactionnel avec de l'ammoniaque aqueuse saturée pendant que l'on ajoute continuellement de la glace. Le mélange réactionnel est ensuite extrait avec 1500 ml d'éther, puis on sépare la phase éthérée, on la sèche sur carbonate de potassium anhydre, on la traite par du carbone actif, et on l'évapore sous vide. On distille le résidu sous vide et on obtient ainsi 105 g de 1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-bromophthalane sous la forme d'une huile qui bout à 188-190°C sous 0,1 mm de Hg.

On prépare l'oxalate correspondant, en opérant d'une manière classique, à partir d'une solution éthanolique ; il fond à 178-180°C.

En opérant d'une manière similaire, on prépare les composés suivants, possédant la formule (I), à partir des composés appropriés possédant la formule (II) :

1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-bromophthalane, P.E. 174°C/0,1 mm de Hg ; l'oxalate correspondant fond à 148-150°C.

1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-chlorophthalane; son oxalate, qui fond à 180-182°C, et son bromhydrate, qui fond à 136-142°C.

1-(4'-bromophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-chlorophthalane ; P.E. 185°C/0,08 mm de Hg.

1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-chlorophthalane ; P.E. 160-164°C/0,05 mm de Hg, son oxalate qui fond à 152-155°C, et son chlorhydrate qui fond à 168-171°C.

1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-trifluorométhylphthalane et son oxalate qui fond à 184-186°C.

1-(4'-bromophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-trifluorométhylphthalane, P.E. 162°C/0,2 mm de Hg et son oxalate qui fond à 190-193°C.

1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-trifluorométhylphthalane, son oxalate qui fond à 141-147°C, et son chlorhydrate qui fond à 159-161°C.

1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-fluorophthalane, P.E. 140°C/0,02 mm de Hg, et son chlorhydrate qui fond à 172-174°C.

1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-fluorophthalane, son oxalate qui fond à 150-152°C, et son chlorhydrate qui fond à 178-180°C.

phtalane ; P.E. 161°C/0,02 mm de Hg, et son oxalate qui fond à 155-157°C.

EXEMPLE 2.

5 1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalane-carbonitrile, et son bromhydrate.

On chauffe à reflux pendant quatre heures, dans 75 ml de diméthylformamide, 105 g de 1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-bromophtalane et 28 g de cyanure cuivreux. Pendant que le mélange réactionnel est encore modérément chaud, 10 on le verse dans une solution de 55 ml d'éthylènediamine dans 165 ml d'eau. On agite vigoureusement le mélange et on sépare, par décantation, la phase aqueuse (de couleur bleue) à partir de la base huileuse. On extrait la phase aqueuse une fois avec 15 200 ml de benzène, et on ajoute la phase benzénique à la base huileuse. On lave la phase organique, ainsi recueillie, avec une solution aqueuse à 10% de cyanure de sodium et avec de l'eau, on la traite avec du carbone actif, puis on l'évapore. On dissout l'huile résultante dans de l'éther, puis on extrait avec de l'acide acétique aqueux à 20%. On alcalinise la solution dans l'acide acétique à l'aide d'une solution aqueuse 10 N d'hydroxyde de sodium, puis on extrait à l'éther. On sépare la phase éthérée, on la sèche sur carbonate de potassium anhydre, on la traite par du carbone actif, puis on l'évapore sous vide. Rendement : 76 g de 1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalane-carbonitrile. D'une manière classique, on prépare le bromhydrate et on le fait cristalliser à partir d'isopropanol ; il fond à 148-150°C.

En opérant d'une manière équivalente, on prépare :

30 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalane-carbonitrile ; P.E. 175°C/0,03 mm de Hg, son oxalate qui fond à 164-166°C, et son bromhydrate qui fond à 182-183°C.

1-(4'-cyanophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalane-carbonitrile et son chlorhydrate qui fond à 167-169°C.

35 1-(4'-cyanophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-chlorophtalane et son oxalate qui fond à 187-191°C.

1-(4'-cyanophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-trifluorométhylphtalane et son oxalate qui fond à 189-192°C.

EXEMPLE 3.

40 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalane-carbonitrile et son oxalate.

Pour préparer la matière première, qui est le 1-(4'-fluorophényl)-5-cyanophtalane, on opère de la manière suivante :

On dissout 300 g de 4-bromo-4'-fluoro-2-(hydroxyméthyl)benzophénone dans 750 ml d'éther et on ajoute la solution éthérée, ainsi obtenue, goutte à goutte à une suspension de 25 g d'hydrure de lithium et aluminium dans 900 ml d'éther à une allure telle que le mélange se trouve échauffé jusqu'à un reflux modéré. On chauffe ensuite le mélange à reflux pendant deux heures, après quoi on l'hydrolyse avec de l'eau. On sépare la phase éthérée par décantation à partir des sels métalliques précipités qu'on lave deux fois avec de l'éther. On réunit les phases éthérées et on les sèche sur sulfate de magnésium anhydre, puis on les évapore sous vide. Rendement : 305 g de [4-bromo-2-(hydroxyméthyl)phényl]-(4-fluorophényl)méthanol impur, se présentant sous la forme d'une huile, que l'on utilise directement au cours de l'opération suivante.

On chauffe les 305 g de la susdite huile pendant trois heures, sur un bain-marie à vapeur, dans 2400 ml d'acide phosphrique aqueux à 60% tout en agitant vigoureusement. On verse le mélange dans deux litres d'un mélange d'eau et de glace, puis on extrait à l'éther. On lave la phase éthérée, jusqu'à neutralité, avec de l'eau puis on la fait sécher sur sulfate de magnésium anhydre, on la traite par du carbone actif, et on l'évapore sous vide. On obtient ainsi 256 g d'un résidu que l'on distille sous vide, ce qui donne 177 g de 1-(4'-fluorophényl)-5-bromophtalane, P.E. 170-175°C sous 1 mm de Hg, se présentant sous la forme d'une huile jaune.

On chauffe à reflux pendant quatre heures, dans 200 ml de diméthylformamide, les 177 g de 1-(4'-fluorophényl)-5-bromophtalane et 62,5 g de cyanure cuivreux. On verse le mélange réactionnel dans une solution de 120 g de cyanure de sodium dans 600 ml d'eau. On agite le mélange pendant dix minutes et on le refroidit. On recueille les cristaux, qui se sont séparés, par filtration avec aspiration, et on extrait le filtrat une fois avec 200 ml de benzène. On dissout les cristaux dans 200 ml de benzène, on réunit les phases benzéniques que l'on extrait avec une solution aqueuse à 10% de cyanure de sodium et de l'eau, puis on les sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on les traite par du carbone actif et on les évapore sous vide. Par refroidissement, il cristallise du 1-(4'-fluorophényl)-5-phthalane-

carbonitrile ; on ajoute de l'éther de pétrole et on sépare les cristaux par filtration avec aspiration. Rendement : 122 g, P.F. : 87-90°C. Par recristallisation à partir d'un mélange 1:1 d'éther de pétrole et d'éther, on obtient 96 g de produit fondant à 95-97°C.

On dissout 21 g d'hydrure de sodium (en suspension à 50% dans une huile minérale) sous atmosphère d'azote dans 900 ml de diméthylsulfoxyde à 60-70°C. A la solution résultante de méthylsulfinylméthylure de sodium, on ajoute, goutte à goutte et tout en refroidissant, 96 g de 1-(4'-fluorophényl)-5-phtalane-carbonitrile dans 150 ml de diméthylsulfoxyde. On maintient la température de réaction à 25°C. Quand l'addition est complètement terminée, on agite le mélange pendant dix minutes à la température ambiante. Ensuite, on ajoute rapidement 53 g de chlorure de 3-diméthylaminopropyle dans 25 ml de diméthylsulfoxyde, on chauffe le mélange réactionnel jusqu'à 40°C et on l'y maintient pendant 50 minutes. On verse ensuite le mélange réactionnel dans un mélange d'eau et de glace, puis on l'extrait avec de l'éther. On recueille la phase éthérée et on l'extrait avec de l'acide acétique aqueux à 20%. On alcalinise la solution, ainsi obtenue dans de l'acide acétique, avec une solution 10 N d'hydroxyde de sodium, on extrait à l'éther et on lave plusieurs fois avec de l'eau. On sépare la phase éthérée, on la sèche sur carbonate de potassium anhydre, on la traite par du carbone actif, et on l'évapore sous vide. On obtient ainsi comme résidu 80 g d'une huile que l'on distille sous vide, ce qui donne 56 g de 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile, P.E. 175-181°C/0,03 mm de Hg.

D'une manière classique, on obtient l'oxalate correspondant à partir d'une solution éthanolique ; il fond à 163-166°C. Le bromhydrate fond à 182-183°C.

D'une manière correspondante, on prépare les composés suivants :

1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-propionyl-phtalane et son oxalate, P.F. 134-139°C.

EXEMPLE 4.

1-(4-(chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-própionyl-phtalane et son oxalate.

On ajoute une solution de 23 g (0,068 mole) de 1-(4-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile dans

100 ml de benzène sec à du bromure d'éthyl-magnésium (préparé à partir de 20 g de bromure d'éthyle et 4,8 g de tournures de magnésium dans 100 ml d'éther diéthylique). On distille l'éther à partir du mélange réactionnel jusqu'à ce que la température 5 atteigne 70°C, après quoi on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant une nuit. On verse ensuite le mélange réactionnel dans une solution aqueuse, refroidie par de la glace, de chlorure d'ammonium, puis on extrait à l'éther. On extrait la phase organique avec de l'acide chlorhydrique 4 N, et on chauffe l'ex- 10 trait pendant deux heures sur un bain-marie à vapeur. Après refroidissement, on alcalinise la solution, on l'extract à l'éther, on lave à l'eau, on sèche et on évapore et l'on obtient ainsi, sous la forme d'une huile, 18 g de 1-(4-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-propionylphthalane.

15 On obtient l'oxalate correspondant, qui fond à 134-139°C, par cristallisation à partir de méthylisobutylcétone.

Les composés possédant la formule (I) et leurs sels d'addition avec des acides non toxiques peuvent être administrés aussi bien par voie orale que par voie parentérale, et sont utilisables 20 par exemple sous la forme de tablettes, comprimés, capsules, poudres, sirops ou sous la forme de solutions injectables habituelles, stériles. Les résultats de leur administration sont satisfaisants.

De la manière la plus commode et la plus convenable, les 25 composés possédant la formule (I) et leurs sels d'addition avec des acides non toxiques sont administrés par voie orale sous la forme de doses posologiques unitaires telles que des tablettes, comprimés ou capsules, chaque dose unitaire posologique contenant au moins un des susdits composés à raison d'une quantité comprise 30 entre environ 0,1 et environ 50 milligrammes et, de la manière la plus avantageuse, entre environ 0,5 et environ 25 mg, calculés en amine libre, la dose quotidienne totale étant habituellement comprise entre environ 0,5 et environ 300 mg. Les posologies exactes pour chaque individu aussi bien que les doses quotidiennes dans un cas particulier seront, bien entendu, déterminées conformément aux principes établis en matière médicale.

Quand on prépare des pastilles ou comprimés, l'ingrédient actif est en majeure partie mélangé avec des adjutants de pastillage ordinaires tels qu'amidon de maïs, amidon de pomme de terre, talc, stéarate de magnésium, gélatine, lactose, gommes, ou 40

analogues. Une formule adéquate pour une tablette comprimée contenant 10 mg de 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile (substance plus commodément désignée par la dénomination abrégée de code "Lu 10-171") sous la forme de 5 son chlorhydrate est la suivante :

	Lu 10-171, chlorhydrate	11,2 mg
	amidon de pomme de terre	36 mg
	lactose	18 mg
	gélatine	5 mg
10	talc	6 mg
	stéarate de magnésium	0,4 mg

On peut utiliser n'importe quels autres adjuvants pharmaceutiques de pastillage à condition qu'ils soient compatibles avec l'ingrédient actif, et des compositions additionnelles ou 15 d'autres formes de présentation posologiques peuvent être du même genre que celles présentement utilisées pour des thymoleptiques tels qu'imipramine, amitriptyline ou nortriptyline. Une combinaison ou association des composés possédant la formule (I) aussi bien que de leurs sels d'addition avec des acides 20 non toxiques avec d'autres ingrédients actifs, plus spécialement d'autres thymoleptiques, neuroleptiques ou analogues, se trouve également englobée dans la portée de la présente invention.

Ainsi qu'on l'a déjà indiqué ci-dessus, quand on isole les 25 composés possédant la formule (I) sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, l'acide est de préférence choisi de façon à contenir un anion non toxique et pharmacologiquement acceptable, tout au moins aux doses thérapeutiques habituelles. Comme sels représentatifs de ceux compris dans ce groupe préféré, on peut notamment citer les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, acétates, phosphates, nitrates, méthanesulfonates, éthanésulfonates, 30 lactates, citrates, tartrates ou bitartrates, et maléates des amines représentables par la formule (I). D'autres acides analogues peuvent convenir et sont utilisables, si on le désire. Par exemple, comme acides utilisables aussi pour former des sels 35 d'addition du genre en question, on peut notamment mentionner les acides fumrique, benzoïque, ascorbique, succinique, salicylique, bisméthylènesalicylique, propionique, gluconique, malique, malonique, mandélique, cinnamique, citraconique, embonique, stéarique, palmitique, itaconique, glycolique, benzène-40 sulfonique, sulfamique. Quand on désire isoler un des composés

parmi ceux compris dans la portée de l'invention, sous la forme de la base, libre, ceci est réalisable en ayant recours à des modes opératoires classiques, par exemple en dissolvant le sel (isolé ou non isolé) dans de l'eau, en traitant la solution aqueuse, ainsi obtenue, par une substance alcaline adéquate, en procédant à une extraction de la base libre, ainsi libérée, à l'aide d'un solvant organique convenable, en séchant ladite base, ainsi libérée, en séchant l'extrait et en l'évaporant à sec ou en le soumettant à une distillation fractionnée pour isoler l'amine basique libre.

Il ne faut pas perdre de vue que la portée de l'invention n'est pas limitée aux détails exacts de modes opératoires ni aux composés ou compositions exacts indiqués et décrits ; on peut effectivement, sans s'écartez pour autant de la portée ni de l'esprit de ladite invention, y apporter toute sorte de modifications et adopter des variantes équivalentes susceptibles de venir facilement à l'esprit de tout spécialiste ayant pris connaissance de la description et des exemples de mise en œuvre de l'invention.

Les phtalanes représentables par la formule (I) aussi bien que leurs sels d'addition avec des acides non toxiques ont été soumis à des essais, en vue de déterminer leur aptitude à potentialiser le 5-hydroxytryptophane et le tryptophane, en ayant recours à des méthodes d'épreuve normalisées et dignes de foi. Au cours de tels essais, ils ont été comparés à des antidépresseurs connus.

Potentialisation du 5-hydroxytryptophane : l'essai de potentialisation du 5-hydroxytryptophane est effectué en opérant sensiblement de la manière décrite par Carlsson et al. dans "Brain Research" 12, 456-460, 1960. La substance soumise à l'essai est administrée par voie intrapéritonéale trente minutes avant l'administration, par voie intraveineuse, de 5-hydroxytryptophane, et ce à raison de 100 mg/kg sur la souris. Un groupe d'animaux non prétraités sert de témoins. Après l'administration de cette dose de 5-hydroxytryptophane, les animaux témoins restent inaffectés. Si les animaux ont été prétraités avec une substance qui inhibe la reprise de la 5-hydroxytryptamine, il intervient un syndrome caractéristique. Ce syndrome est constitué par les symptômes suivants : 1) excitation, 2) tremblements, et 3) abduction des membres postérieurs. On donne à chaque ani-

mal un point pour chaque symptôme apparaissant au cours d'une période d'observation de quinze minutes, et la dose efficace DE₅₀ est définie comme étant la dose qui provoque une notation égale à la moitié de la notation maximum qu'il est possible 5 d'obtenir.

Potentialisation du tryptophane : on effectue l'essai de potentialisation du tryptophane en opérant de la manière décrite dans le paragraphe précédent, à l'exception du fait que l'on utilise du tryptophane (administration par voie intraveineuse à 10 la dose de 100 mg/kg) à la place du 5-hydroxytryptophane, et que les souris sont prétraitées avec du nialamide (100 mg/kg par voie orale) 18 à 20 heures avant l'épreuve d'essai.

Inhibition de la fixation de ¹⁴C-5-HT dans des plaquettes sanguines de lapin, *in vitro* : la méthode utilisée est une légère modification de celle décrite par Lingjaerde dans Psychopharmacologia 17, 94-99, 1970.

On incube en étuve 2 ml de plasma de lapin enrichi en plaquettes, contenant de l'EDTA comme anticoagulant, avec le composé à essayer et 2 ml de tampon Na-P 0,05 M, pH 7,2, pendant 20 5 minutes à 37°C. On y ajoute ensuite du ¹⁴C-5-HT (concentration finale 120 nM), et on poursuit l'incubation en étuve pendant 15 minutes. On interrompt l'incubation par transfert des tubes à essais dans un bain de glace, puis on isole les plaquettes par centrifugation (5 minutes à environ 4000 G à 4°C). Après 25 décantation de la liqueur surnageante, on lave avec précaution les plaquettes avec 4 ml de sérum salin isotonique refroidi à l'aide de glace, et on détermine la radioactivité subsistante. On calcule le taux de fixation dans les échantillons d'essais en pourcentage de la fixation pour les animaux du groupe témoin 30 et on en trace la courbe en fonction de la concentration du composé essayé sur un papier à graphique de probabilité en échelle semi logarithmique, à partir de quoi on détermine la valeur de la concentration inhibitrice, CI₅₀.

Inhibition de l'appauvrissement, provoqué par H 75/12, en 35 5-HT dans la cervelle de rat, *in vivo* : on étudie ce phénomène par une modification de la méthode mise au point par Carlsson et ses collaborateurs, méthode décrite dans Eur. J. Pharmacol. 2, 357-366, 1969. Par mise en oeuvre de cette méthode, l'appauvrissement en 5-HT provoqué par du H 75/12 (4-méthyl-α-éthyl-40 métä-tyramine) peut être empêché par des médicaments thymo-

leptiques par inhibition de la fixation de H 75/12 dans des neurones contenant du 5-HT.

On administre les médicaments (dans du soluté physiologique ou sérum salin, dose 10 ml/kg), par voie sous-cutanée. Après 5 minutes, on procède à une injection intrapéritonéale de H 75/12 (50 mg/kg, 10 ml/kg). Deux heures après cette injection, on sacrifie les animaux par un choc violent à la tête. On dose fluorimétriquement le 5-HT dans la cervelle en ayant recours à la méthode de Andén et Magnusson, Acta Physiol. Scand., 69, 10 87-94, 1967.

Les cervelles de rat ayant reçu du médicament plus du H 75/12 sont toujours comparées à celles de rats ayant reçu du H 75/12 seul ou du véhicule seul.

On calcule les courbes de réponse à la dose (en logarithmes) 15 par analyse de régression linéaire, et on détermine la dose efficace (DE_{25}) qui provoque une diminution de 25% de l'appauvrissement.

Inhibition de la fixation de 3 H-NA dans des atria de souris, in vitro : pour mesurer l'inhibition de la fixation de 3 H-NA dans des atria de souris *in vitro*, on a recours à une modification de la méthode décrite par Sachs dans Acta Physiol. Scand. Suppl. 341, 1-67, 1970, et par Jonsson et Sachs dans Eur. J. Pharmac. 16, 55-62, 1971. On procède à une préincubation des atria avec des médicaments pendant 5 minutes, dans une étuve à 37°C, dans 25 du tampon au phosphate de Krebs-Ringer oxygéné, pH 7,4. Ensuite, on ajoute du 3 H-NA (concentration finale 10^{-7} M), et on poursuit l'incubation en étuve pendant quinze minutes. On procède à la lixiviation du 3 H-NA, extra-cellulaire et faiblement lié, par lavage dans un tampon exempt d'isotope pendant 10 minutes. On 30 détermine la radioactivité subsistante et on calcule ensuite le taux de fixation exprimé en pourcentage du taux de fixation observé sur les animaux d'un groupe témoin. On détermine la concentration inhibitrice (CI_{50}) à partir des courbes de réponse à la concentration (en logarithmes).

35 Les résultats obtenus ressortent clairement à l'examen du Tableau suivant où l'on a utilisé comme substances de référence les thymoleptiques bien connus que sont les substances suivantes: chlorimipramine, imipramine, desipramine, amitriptyline, nortriptyline.

Dénomination R₁ R₂ Potentialisa-
tion du tryptophane
DE₅₀ mg/kg i.p.

Potentialisa-
tion du tryp-
tophané
DE₅₀ mg/kg i.p.

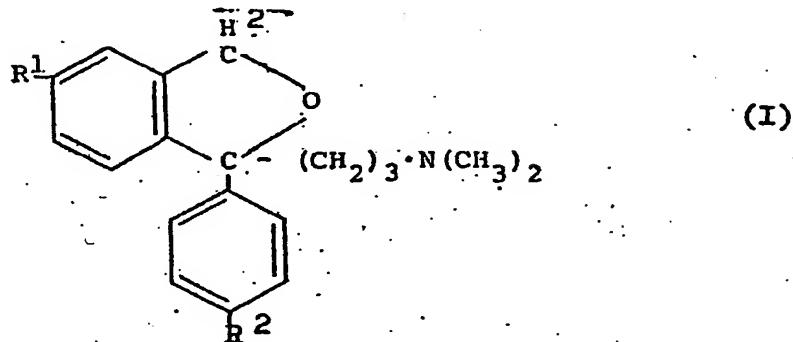
Reprise de
¹⁴C-5-HT
CI₅₀ x 10⁷N

Reprise de
3H-NA in
vitro
CI₅₀x10⁹M

	R ₁	R ₂	Potentialisa- tion du tryp- tophané DE ₅₀ mg/kg i.p.	Potentialisa- tion du 5-HTP DE ₅₀ mg/kg i.p.	Reprise de ¹⁴ C- 5-HT CI ₅₀ x 10 ⁷ N	Reprise de 3H-NA in vitro CI ₅₀ x10 ⁹ M	Essai avec H 75/12 DE ₅₀ mg/kg	Reprise de 3H-NA in vitro CI ₅₀ x10 ⁹ M
Lu 10-199	C1	C1	1,6	2,1	0,20	0,53	16000	16000
Lu 9-159	C1	F	1,9	4,1	0,21	0,18	>100000	>100000
Lu 9-269	C1	CF ₃	1,6	6,1	1,40			
Lu 10-059	C1	CN	0,8	1,9	0,29	1,40		
Lu 10-152	Br	C1	4,6	5,4	0,22	0,34	49000	49000
Lu 10-132	Br	F	3,4	2,7	0,31	0,65	22000	22000
Lu 12-007	CF ₃	C1	0,8	1,2				
Lu 12-012	CF ₃	F	1,2	2,8				
Lu 10-047	CF ₃	CN	2,3	2,6	0,29	1,1	27000	27000
Lu 10-202	CN	C1	0,8	0,9	0,17	0,18	23000	23000
Lu 10-171	CN	F	0,9	2,3	0,14	0,27	36000	36000
Lu 10-042	CN	CN	0,4	1,2	0,29	0,31	>10000	>10000
Lu 10-196	C ₂ H ₅ CO	C1	3,4	2,7	0,15		11000	11000
Lu 12-166	F	F	1,8	1,3	0,34	0,58	13000	13000
Lu 12-168	F	C1	7,2	3,1	0,16	0,36		
Chlor- imipramine					3,9	0,77	0,80	270
Imipramine					13	3,9	7,5	75
Desipramine					>20	34	35	2,4
Amisulpride					21	5,0	54	130
Nortriptyline					>20	33	14	29

REVENDICATIONS

1. Phtalanes représentables par la formule générale suivante :



dans laquelle R¹ et R² représentent chacun de l'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical cyano ou un radical R-CO- où R est un radical alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement, aussi bien que les sels d'addition de tels phtalanes avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'au moins un des substituants R¹ et R² est un radical cyano ou R-CO-

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'au moins un des substituants R¹ et R² est un radical cyano.

4. Composé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant le 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile, ou un

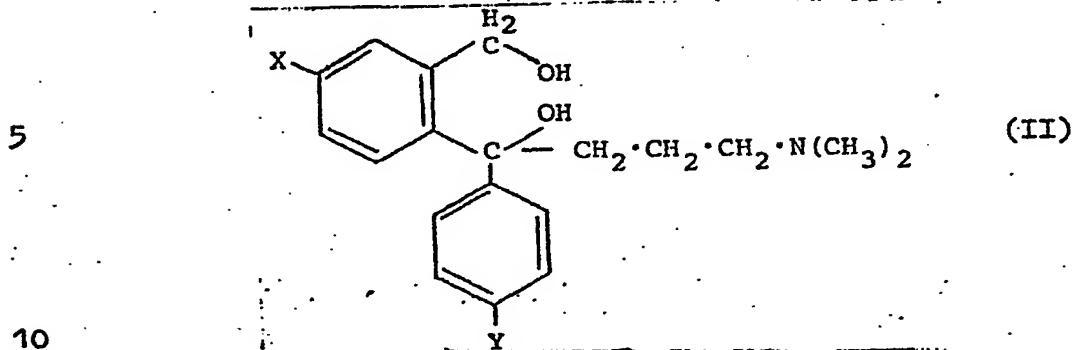
de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, en particulier le bromhydrate de 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile, le 1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile ou un

de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, en particulier le bromhydrate de 1-(4'-chlorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile, le 1-(4'-cyano-

phényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile ou un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, en particulier le chlorhydrate de 1-(4'-cyanophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalecarbonitrile.

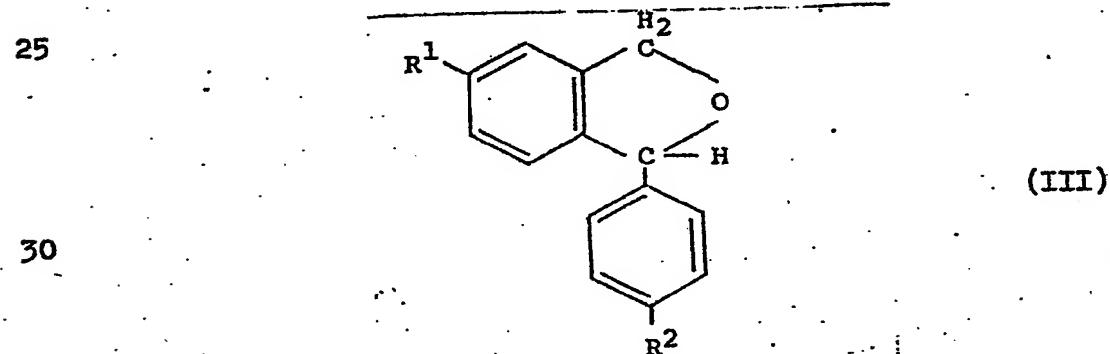
5. Procédé pour la préparation d'un phtalane représentable par la formule (I) et tel que défini dans la revendication 1, et de ses sels d'addition avec des acides, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à faire réagir

un composé représentable par la formule (II) suivante :



dans laquelle X et Y représentent chacun de l'halogène ou un radical trifluorométhyle, avec un agent déshydratant, et, dans le cas où X ou Y représentent tous deux du brome, si on le désire, à faire réagir le composé possédant la formule (I) avec du cyanure cuivreux dans un solvant organique inerte afin d'obtenir un composé possédant la formule (I) dans laquelle au moins un des substituants R¹ et R² est un radical cyano.

6. Procédé pour la préparation d'un phtalane représentable par la formule (I) et tel que défini dans la revendication 1, et de ses sels d'addition avec des acides, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à faire réagir un composé représentable par la formule (III) suivante :

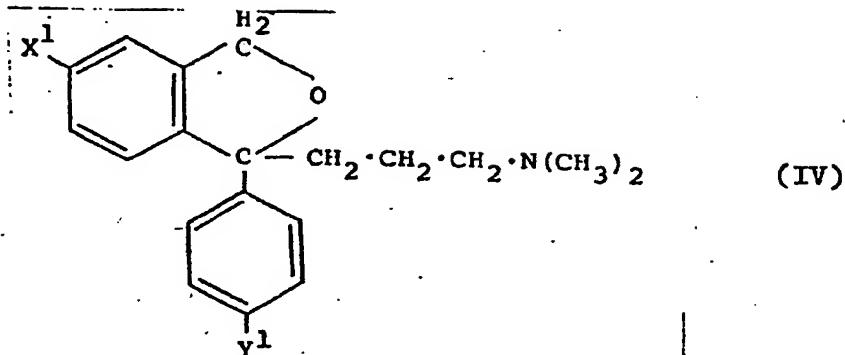


dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus, avec un halogénure de 3-diméthylaminopropyle en présence d'un agent de condensation.

7. Procédé pour la préparation d'un phtalane représentable par la formule (I) et tel que défini dans la revendication 1, et de ses sels d'addition avec des acides, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à faire réagir un

composé représentable par la formule (IV) suivante :

5

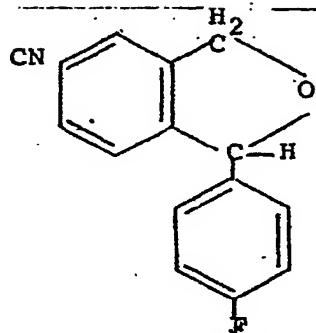


- 10 dans laquelle X^1 et Y^1 représentent chacun de l'halogène, un radical trifluorométhyle ou un radical cyano, au moins un des substituants X^1 et Y^1 représentent un radical cyano, avec un halogénure d'alcoyl-magnésium représentable par la formule $R\text{-Mg-hal}$ dans laquelle R est tel que défini ci-dessus et hal est un halogène, à hydrolyser le complexe de Grignard formé par la réaction afin d'obtenir un composé possédant la formule (I) dans laquelle au moins un des substituants R^1 et R^2 est un radical $R\text{-CO-}$, après quoi on isole le composé possédant la formule (I) sous la forme amine libre ou sous la forme d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 15
- 20

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à faire réagir un composé possédant la formule (III), dans laquelle au moins un des substituants R^1 et R^2 est un radical cyano, avec un halogénure de 3-diméthylaminopropyle, en présence d'un agent de condensation, après quoi on isole le composé possédant la formule (I), ainsi obtenu, soit sous la forme de l'amine libre, soit sous la forme d'un de ses sels d'addition avec un acide.

9. Procédé selon la revendication 6 ou 8, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à faire réagir un composé possédant la formule

5



10 avec un halogénure de 3-diméthylaminopropyle en présence d'un agent de condensation, puis à isoler, sous la forme de l'amine libre ou d'un sel d'addition de cette amine avec un acide, le 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalanecarbonitrile formé par la réaction.

15 10. Composition pharmaceutique, présentée sous la forme d'une dose posologique unitaire, caractérisée en ce qu'elle comprend essentiellement une majeure quantité d'un support ou véhicule pharmaceutique et, comme ingrédient actif, une dose pharmaceutique efficace d'au moins un phtalane possédant la formule (I) 20 tel que défini dans la revendication 1, ou un sel d'addition d'un tel phtalane avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'ingrédient actif y est présent en une quantité, calculée en amine libre, comprise entre 0,1 et 50 milligrammes par dose posologique unitaire, de préférence entre 0,5 et 25 milligrammes par dose posologique unitaire.

12. Composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce que l'ingrédient actif en est essentiellement constitué par du 1-(4'-fluorophényl)-1-(3-diméthylaminopropyl)-5-phtalane-carbonitrile ou un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)